

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

2.160.193

(11) N° de publication :
(A n'utiliser que pour
le classement et les
commandes de reproduction).

(21) N° d'enregistrement national :
(A utiliser pour les paiements d'annuités,
les demandes de copies officielles et toutes
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

72.40028

BREVET D'INVENTION

PREMIÈRE ET UNIQUE
PUBLICATION

- (22) Date de dépôt 10 novembre 1972, 16 h 16 mn.
Date de la décision de délivrance..... 28 mai 1973.
(47) Publication de la délivrance B.O.P.I. — «Listes» n. 25 du 22-6-1973.
- (51) Classification internationale (Int. Cl.) G 01 n 31/00//A 61 j 3/00; B 01 f 1/00;
G 01 n 33/00.
- (71) Déposant : Société dite : THE UPJOHN COMPANY, résidant aux États-Unis d'Amérique.
- (73) Titulaire : *Idem* (71)
- (74) Mandataire : Simonnot, Rinuy, Santarelli.
- (54) Appareil de mesure de la vitesse de dissolution d'un solide.
- (72) Invention de :
- (33) (32) (31) Priorité conventionnelle : Demande de brevet déposée aux États-Unis d'Amérique le
11 novembre 1971, n. 197.761 aux noms de Ashok Chandulal Shah et Craig Bernard
Peot.

La présente invention concerne un appareil de mesure de la vitesse à laquelle une matière soluble est dissoute par un solvant. L'invention concerne en particulier un moyen pour exposer la matière solide à un solvant dans un système clos de circulation. On prévoit un filtre rotatif creux pour effectuer à la fois l'agitation du solvant par rapport au soluté et la filtration continue du solvant comportant la matière dissoute, ainsi qu'un moyen, de préférence d'un type fonctionnant en continu, pour mesurer la concentration de cette matière dans le solvant lorsque la matière traverse le système clos de circulation.

Dans la recherche concernant les produits liés à la biologie, comme les produits pharmaceutiques, et dans la production de tels produits, il est admis depuis longtemps que la connaissance de la vitesse à laquelle une matière solide se dissout dans un solvant approprié constitue un moyen utile pour la détermination de certaines caractéristiques fondamentales de ces produits. Par exemple, la vitesse à laquelle une capsule ou un comprimé se dissout dans le tube digestif de l'utilisateur détermine la vitesse à laquelle les ingrédients actifs de cette capsule ou de ce comprimé entreront dans le circuit sanguin de l'utilisateur, ou bien cette vitesse de dissolution exerce au moins un effet intense sur la vitesse d'introduction des ingrédients actifs dans le courant sanguin. Un réglage approprié de cette vitesse de dissolution est donc important pour la conception, la forme et la fabrication d'une telle capsule ou d'un tel comprimé afin de garantir que le produit donne bien les résultats qu'on en attend. En outre, une expérimentation récente a montré l'existence d'une forte probabilité pour que la vitesse de dissolution in vitro d'un produit pharmaceutique soit au moins une indication ayant une certaine importance de l'activité in vivo de ce produit après son entrée dans le courant sanguin de l'utilisateur.

Etant donné ces utilisations, et d'autres utilisations admises, que l'on peut faire de la vitesse de dissolution d'un solide, on a antérieurement suggéré de nombreux dispositifs pour

réaliser une telle dissolution dans des conditions réglées et reproductibles mais, pour autant que la Demanderesse le sache, aucun de ces dispositifs n'a été entièrement satisfaisant. Certains d'entre eux, qui utilisent une agitation, se limitent à un seul état d'agitation et, en outre, ils produisent également une agitation turbulente et variable du solvant, par exemple dans le procédé de dissolution N° 2 de la norme officielle N.F. XIII. D'autres types encore utilisent un mouvement, par exemple la rotation du panier poreux dans lequel le solide est située, comme décrit dans le procédé de dissolution de la norme officielle U.S.P. XVIII. De tels dispositifs créent des obstacles majeurs pour une détermination précise de la vitesse de dissolution. Ces obstacles comprennent en premier lieu le bouchage des orifices du panier poreux par des particules solides et, en second lieu, une abrasion mécanique et une usure du solide par suite de ses chocs continus sur la surface du panier.

Des filtres ont servi dans les systèmes automatisés antérieurs, mais ils ne sont pas efficaces. Une filtration continue sous l'action de la surpression exercée par une pompe provoque le bouchage de l'élément de filtre. L'utilisation de filtres grossiers remédié dans une certaine mesure à ce problème et, par conséquent, dans la plupart des dispositifs antérieurs, les filtres utilisent un élément de filtre grossier. Mais cela aboutit à une filtration inefficace laissant échapper à travers le filtre des particules fines pouvant produire une erreur importante dans les résultats de mesure de la dissolution en raison de la gêne que les particules peuvent apporter à l'analyse spectrale ou à une autre analyse de la concentration de matière dissoute.

Par conséquent, les buts de l'invention consistent notamment à proposer :

1. Un appareil pour effectuer la dissolution d'une matière solide dans un solvant à une vitesse réglée, uniforme et reproductible ; retirer de façon continue le solvant comportant cette matière et ne comportant pas de particules du soluté entraînées ; fournir ce solvant à un site d'essai et puis renvoyer ce

solvant, selon les désirs, dans la masse principale du solvant ou bien le décharger ou l'éliminer quelque part selon ce qui est approprié et/ou remplacer continuellement par du solvant frais la quantité prélevée de solvant comportant cette matière.

5 2° Un appareil comme indiqué ci-dessus et qui permet, au lieu d'un prélèvement continu du solvant, d'effectuer des retraits intermittents de parties aliquotes du solvant.

10 3° Un appareil comme indiqué ci-dessus, où l'on provoque le passage du solvant, à une vitesse sensiblement uniforme et avec des caractéristiques d'un écoulement sensiblement laminaire (c'est-à-dire sans agitation désordonnée) à travers le soluté.

15 4° Un appareil comme indiqué ci-dessus, dans lequel on fait passer dans un filtre le solvant contenant la matière, à mesure que ce solvant est enlevé de la masse principale de solvant!

20 5° Un appareil comme indiqué ci-dessus et dans lequel on maintient le filtre sensiblement bien dégagé pendant tout le processus d'essai, ce qui permet l'écoulement du solvant, contenant la matière, à travers le filtre à un débit sensiblement constant.

6° Un dispositif, comme indiqué ci-dessus, dans lequel on peut effectuer l'observation visuelle de la matière pendant tout le processus de dissolution et d'essai.

25 7° Un dispositif, comme indiqué ci-dessus, qui est relativement simple à construire et à entretenir et dans lequel on peut aisément modifier et/ou changer les divers constituants, selon les nécessités, afin d'adapter l'appareil à des matières diverses à essayer ou à des modes opératoires d'essais divers.

30 8° Un appareil, comme indiqué ci-dessus, dans lequel le filtre se nettoie de lui-même, sans qu'il soit nécessaire d'utiliser des racleurs, des agitateurs ou d'autres dispositifs mécaniques à action indépendante pour effectuer le nettoyage du filtre.

35 9° Un appareil, comme indiqué ci-dessus, qui est peu onéreux tout en étant efficace, qui ne comporte pas d'ajustements

délicats ou précaires et qui fonctionne de façon précise sur une longue période de temps, avec un minimum d'entretien.

10. Un appareil, comme indiqué ci-dessus, capable de mesurer la dissolution de comprimés, de poudres, de capsules, de solides en suspension et de solides de ce genre, continuellement en fonction du temps.

11. Un appareil, comme indiqué ci-dessus, capable de mesurer la solubilité totale et les phénomènes de solubilisation des solides en fonction du temps.

10 12. Un appareil, comme indiqué ci-dessus, dans lequel on peut ajuster tous les paramètres expérimentaux (par exemple la température, l'agitation du solvant, un système d'analyse continue, etc.) avant d'amorcer la dissolution du solide, c'est-à-dire avant d'exposer le solide à l'action du solvant.

15 13. Un appareil, comme indiqué ci-dessus, qui élimine l'abrasion et l'usure de l'échantillon solide d'essai par des chocs mécaniques sur la surface du récipient, et qui permet l'entretien du "micro-environnement" dans les pores du solide et à la surface du solide.

20 14. Un appareil, comme indiqué ci-dessus, qui est utilisable pour des types d'expérimentation très divers concernant les solutés et les solvants, dans lequel le même élément d'appareil peut servir pour essayer ou étudier une substance à des stades divers de son développement, par exemple au cours de la recherche pour vérifier la solubilité de la substance sous forme de poudre, au cours de la mise au point de développement pour déterminer la formulation et prévoir l'action *in vivo* à partir d'essais *in vitro* et, en production, pour un réglage et un contrôle de la qualité du produit, afin d'obtenir des résultats 25 d'essais comparables à tous les stades du développement.

D'autres buts de la présente invention apparaîtront aux personnes familiarisées avec un appareillage de ce type général, à la lecture de l'exposé suivant et à l'examen des dessins d'accompagnement.

30 35 Sur ces dessins :

la figure 1 est une vue de biais, un peu schématique,

d'un appareil selon la présente invention ;

la figure 2 est une coupe ou section centrale partielle de l'appareil représenté à la figure 1, le plan de section étant pris au centre du filtre et du panier portant la matière et que 5 l'on décrira ci-après ;

la figure 3 est un graphique illustrant le fonctionnement de l'appareil, ainsi que le fonctionnement de dispositifs antérieurs connus et destinés auxmêmes buts ; et

la figure 4 est une coupe centrale agrandie d'une portion 10 de la figure 1, effectuée sur le plan de section de la figure 2.

Pour répondre aux buts précités, l'invention propose un récipient destiné à contenir le solvant et à jouer le rôle d'un réservoir pour ce dernier. Une chambre perforée, comme un panier 15 en fil métallique, est disposée dans ce récipient afin de contenir la matière solide, comme un comprimé ou une capsule pharmaceutique ou bien un autre objet solide. Un filtre creux, comme un filtre de forme cylindrique, est supporté dans ce récipient, de préférence au voisinage de la chambre, de façon à pouvoir 20 tourner et un dispositif ou moyen est prévu pour réaliser la rotation de ce filtre. Un conduit de sortie passe de l'intérieur du filtre à l'extérieur du récipient et va vers un dispositif d'essai approprié, et il existe des dispositifs et moyens pour provoquer un écoulement du solvant de ce filtre dans le conduit 25 de sortie. De préférence, le moyen ou dispositif d'essai est un dispositif tel qu'un analyseur de spectrographie, qui peut fonctionner sur base continue et, de même et de préférence, le solvant contenant la matière, après son passage dans le secteur de mesure et d'essai, est renvoyé dans le récipient. De cette façon, 30 le dispositif de mesure continue fournit un profil complet de la vitesse de dissolution de la matière solide pendant tout le processus de dissolution.

Le filtre rotatif effectue simultanément une circulation ménagée et uniforme du solvant dans le récipient et provoque 35 ainsi un écoulement régulier, sensiblement laminaire, de solvant à travers la matière solide. Simultanément, la rotation du

filtre fait que ce dernier est débarrassé de l'accumulation de particules dans le solvant (particules qui peuvent être de la matière solide non dissoute ou de la matière inerte également présente dans le comprimé), et cette rotation maintient ainsi 5 le filtre propre pendant tout le processus d'essai ou de mesure, ce qui, à son tour, garantit un fonctionnement d'essai uniforme, précis et reproductible.

Si l'on s'intéresse maintenant à l'appareil choisi pour illustrer l'invention, il convient tout d'abord d'observer que 10 la présente invention a été étudiée et mise au point dans le but bien précis de mesurer la vitesse de dissolution de matières pharmaceutiques, en particulier des comprimés, des capsules, des granules, etc. Par conséquent, à titre illustratif, on étudiera l'appareil dans le cadre d'une telle utilisation. Cependant, les experts en ce domaine reconnaîtront que ce cadre est choisi seulement à titre illustratif et que l'appareil selon 15 l'invention est applicable à d'autres utilisations possibles très diverses, entrant aussi bien dans le cadre de l'industrie pharmaceutique que dans d'autres cadres!

En se référant aux dessins annexés, on voit un récipient 1 qui, dans le cas présent, est constitué par une matière transparente comme du verre, mais qui peut être constitué par d'autres matériaux selon ce qui convient au solvant qui y sera contenu. Un récipient perforé 2, tel qu'un panier en fil métallique, 20 constitue une chambre pour le soluté et ce panier est disposé dans le récipient 1 de toute façon commode ; dans le cas présent, il est suspendu à la tige 3. Le panier 2 peut être fixé à la tige 3 et peut être détaché de cette tige par tout moyen commode, par exemple par l'utilisation de languettes 5 formant ressort 25 afin de fixer le panier 2 sur un couvercle 2a (ou de détacher ce panier 2 du couvercle 2a), ce couvercle étant fixé de façon permanente à la tige 3. Dans le cas présent, on montre la chambre de soluté 2 située loin du centre du récipient 1 et, comme cela apparaîtra dans la suite du présent exposé, cette disposition 30 est avantageuse pour l'obtention d'un écoulement laminaire du solvant, mais l'on peut modifier cette disposition selon les 35

désirs, pour obéir à d'autres raisons ou pour réaliser commodément d'autres buts.

Dans ce mode de réalisation, le récipient 1 est muni d'un couvercle détachable 4 qui est monté et assujetti ou fixé de façon classique, par exemple par un dispositif de serrage 6, à l'extrémité supérieure du récipient 1. Cependant, puisqu'on ne maintient aucune pression au-dessus du liquide dans le récipient 1, cette structure de serrage 6 est destinée davantage à garantir de la rigidité et de la fermeté dans la structure plutôt qu'à établir une relation d'étanchéité entre le couvercle 4 et le récipient 1. Par conséquent, si l'on utilise un joint entre le couvercle et le récipient, ce sera principalement pour éviter une perte de liquide par évaporation.

La tige 3 passe à travers un trou ou orifice 3a ménagé dans le couvercle détachable 4. L'orifice 3a a un diamètre supérieur au diamètre du récipient 2 et il est fermé par un disque circulaire amovible 3b qui est supporté grâce à n'importe quelle relation commode de contact avec les bords de cet orifice, comme une forme en gradins, en biseau, un filetage, etc. Le disque 3b est monté de façon rigide mais ajustable sur la tige 3, à une hauteur voulue, grâce à une structure de serrage appropriée et qui est indiquée en général en 7. Cette disposition permet une introduction facile du panier 2 dans le récipient 1 sans enlèvement du couvercle 4. Cela permet également de suspendre le panier 2 à une hauteur spécifiée dans le récipient 1. Le trou ou orifice 3a peut également servir à remplir de solvant le récipient 1 et à en enlever la totalité du liquide à la fin d'une expérience.

Le filtre 8 comprend une base 9, un sommet 11 et un élément cylindrique de filtre 12 disposé entre la base et le sommet. Plus particulièrement, dans ce mode de réalisation, le fond 9 est en matériau non magnétique, comme une matière plastique ou céramique, et il comporte un aimant allongé 16 noyé dans cet ensemble et destiné à des fins d'entraînement, comme étudié ci-après. Ce fond comporte une gorge annulaire 17 dans laquelle il y a un joint 18 destiné à l'amortissement et à l'étanchéité.

L'élément de filtre cylindrique 12 est en des matériaux connus, par exemple de la fibre de verre, de la céramique poreuse ou de la céramique poreuse imprégnée d'acier inoxydable. Dans l'exemple particulier de réalisation servant à titre illustratif ici, le filtre est en céramique poreuse imprégnée d'acier inoxydable, ayant une porosité d'un micron. Le filtre 12 est reçu ou logé dans une gorge annulaire appropriée située dans le joint d'étanchéité 18.

Dans ce mode de réalisation, le sommet 11 constitue une seule pièce avec une âme ou partie centrale 19, laquelle descend de ce sommet 11 vers le bas, est disposée à l'intérieur des éléments de filtre 12 et est fixée, par exemple grâce à un dispositif ou moyen fileté 21, sur l'élément inférieur 9. Le dessous de cet élément supérieur 11 possède une gorge annulaire 22 dans laquelle il y a un élément 23 jouant un rôle d'étanchéité et d'amortissement ou de rembourrage et qui reçoit à son tour l'extrémité supérieure de l'élément de filtre 12. La partie centrale 19 qui, dans ce mode de réalisation, est en "Teflon" garni de verre, comporte une ouverture centrale 24 destinée à recevoir la tige centrale 26 décrite ci-après, et la cannelure en spirale 27 tourne autour de l'ouverture centrale 24 et communique à son extrémité supérieure avec une partie élargie 28 de cette ouverture centrale, et communique à son extrémité inférieure avec une partie élargie 29 de cette ouverture centrale 24. La partie élargie supérieure 28 communique par un passage 31 avec l'espace annulaire 32 situé entre le filtre 12 et la partie centrale 19. Un joint simple 30, de n'importe quel type connu, est disposé dans un creux approprié 51, et ce joint ferme l'extrémité supérieure de la partie élargie supérieure 28 et assure un guidage de support entre le sommet 11 de l'unité de filtre et la tige 26.

La tige 26 comporte dans sa longueur une ouverture centrale 33 et une tête 35 à son extrémité inférieure. Cette tête 35 porte sur la surface regardant vers le bas de la partie élargie inférieure 29 afin de supporter la partie centrale 19 et de supporter ainsi la totalité de l'unité de filtre. L'espace de jeu entre la tige 26 et la surface définissant l'ouverture in-

terne 24 est tel qu'il permet une rotation relative entre elles mais assure encore un guidage ferme et régulier du filtre sur la tige 26, de façon à ce que ce filtre puisse tourner, si on le désire, à une vitesse relativement élevée sans vibration

5 sur la tige 26 ou par rapport à cette tige. Avec la tige 26 en place, la rainure en spirale 27 assure une communication entre l'espace annulaire 32, grâce au passage 31, et la partie élargie inférieure 29 et, de là, on parvient dans l'extrémité inférieure du passage central 33 de la tige 26.

10 L'extrémité supérieure de cette tige 26 est reçue dans le manchon approprié 34 qui est en un matériau approprié résistant à la corrosion comme de l'acier inoxydable, et il y a un serrage suffisant pour que peu ou pas de liquide puisse passer entre le manchon et la tige. Le manchon ou fourreau 34 traverse 15 une ouverture appropriée dans le couvercle 4 et y est fermement fixé par un dispositif approprié de fixation et de serrage 36.

La tige 26 dépasse également l'extrémité supérieure du manchon 34 et son extrémité supérieure 26a est reliée par un tube souple approprié ou par un autre conduit 37 à un dispositif 20 ou moyen 38 d'analyse en continu, comme une forme classique de spectrophotomètre qui, dans un mode plus particulier de réalisation, est un spectrophotomètre enregistreur Beckmann modèle DBG, ayant une cellule à écoulement disposée à l'intérieur du compartiment de la cellule. Un autre conduit 39 part du dispositif 38 de mesure, par un moyen approprié de pompage 41 et revient au récipient 1, de préférence par un tuyau de retour 42 fixé de façon appropriée par un moyen ou dispositif 43 de fixation ou de serrage au couvercle 4. La pompe 41 peut être de n'importe quel type commode. Il peut s'agir d'une pompe comme une pompe à engrenages, construite en des matériaux qui sont inertes à l'égard du liquide traité dans le système, ou bien il peut s'agir d'une pompe agissant seulement sur l'extérieur d'un tube flexible, l'action de pompage étant obtenue sans qu'il y ait de contact entre le liquide et les éléments mécaniques de 35 la pompe.

Un moteur d'entraînement 44 est monté au-dessous du récipient 1 et il comprend un aimant rotatif 46 qui, de façon actuellement connue, coopère avec un aimant 16 pour effectuer la rotation de l'unité de filtre 12. Le moteur 44 pourra normalement tourner à une vitesse variable et que l'on peut choisir afin de choisir et de régler de façon appropriée la vitesse de rotation du filtre.

Lorsqu'on désire effectuer un réglage de température, le récipient 1 peut comporter une enveloppe, comme indiqué en 47, 10 avec des conduits d'entrée 48 et de sortie 49, pour la circulation d'un liquide convenant au réglage de la température.

Le fonctionnement de l'appareil décrit ci-dessus a été quelque peu indiqué dans ce qui précède. On va cependant décrire plus en détail ce fonctionnement pour en permettre une bonne 15 compréhension.

En partant des éléments assemblés comme représenté sur les dessins annexés, on peut rendre l'appareil prêt à servir pour une expérience en relâchant la fixation de serrage 6 et en enlevant le couvercle 4. Cela enlève sous forme d'une seule 20 unité le panier 2 ainsi que l'ensemble du filtre 12. Si l'on doit utiliser une nouvelle unité de filtre ou si l'on désire avoir une unité de porosité différente de celle antérieurement utilisée, on peut dévisser le fond 9 de la partie centrale 19 par un mouvement de rotation relative par rapport à cette partie centrale 19 et, selon les désirs, nettoyer ou remplacer 25 l'unité de filtre. On replace ensuite le fond 9.

On peut ensuite remplacer le couvercle 4 avec le panier, le filtre et le tube de retour 42 se prolongeant dans ce récipient 1, comme représenté (figure 1).

Cependant, il n'est normalement pas nécessaire d'enlever 30 le couvercle 4 pour rendre l'appareil prêt pour une expérience, puisque le filtre ne nécessite normalement pas une attention particulière. Bien entendu, pour charger le panier 2 et le récipient 1, on préfère tout simplement soulever du récipient 1 la tige 3, à laquelle sont fixés le panier 2 et le disque 3a, ce 35 qui ouvre l'orifice 3a. On détache ensuite du couvercle de rete-

nue 2a la portion inférieure ou grillagée du panier 2, et l'on y place une matière convenant pour l'essai, par exemple un ou plusieurs comprimés pharmaceutiques. On refixe ensuite en position le panier sur son couvercle de retenue, comme représenté
5 à la figure 2. On ajoute au récipient 1 par l'orifice 3a la quantité voulue de solvant, laquelle est au moins suffisante pour recouvrir le filtre 8 et le panier 2 lorsque le liquide remplit également les tubulures 37 et 39, l'analyseur 38 et la pompe 41.

10 On peut ensuite ajuster l'agitation et toutes les autres conditions expérimentales. Par exemple, on monte de façon appropriée (qui n'est pas représentée) le récipient 1 au-dessus du moteur 44 et on le relie de façon appropriée aux tubulures destinées à relier le récipient à l'unité d'analyse 38 et aux
15 tubulures 48 et 49 pour le réglage de température, si on le désire. On fait démarrer le moteur 44 à la vitesse qui a été déterminée comme souhaitable pour le type particulier d'opération de dissolution à essayer. Cela provoque, par l'intermédiaire de l'aimant 16, la rotation de l'unité de filtre 8 à la vitesse
20 voulue dans un cas donné.

On fait démarrer le fonctionnement de la pompe 41, et du liquide passe ainsi de l'intérieur du récipient 1 par l'unité de filtre 12 vers l'espace annulaire 32 en traversant le passage 31 pour atteindre la cannelure ou gorge en spirale 27. A
25 mesure que le liquide s'écoule dans la gorge ou cannelure en spirale, ce liquide effectue une lubrification satisfaisante entre la tige 26 et la partie centrale 19. Le liquide provenant du bas de la gorge 27 s'écoule dans l'ouverture centrale 33 de la tige 26, puis passe vers le haut dans la gorge 27 et part de
30 là vers l'unité 38 de mesure ou de vérification.

Si on le désire et selon les désirs, on peut faire passer un liquide approprié de réglage de la température dans l'enveloppe 47 par des conduits 48 et 49 afin de maintenir le solvant qui se trouve dans le récipient 1 à la température voulue, supérieure ou inférieure à la température ambiante selon les nécessités du processus que l'on met en oeuvre. Finalement, et de

préférence, comme dernier stade de préparation de l'appareil, on débute l'expérience en abaissant le panier, contenant l'échantillon solide, dans le récipient 4. On peut alors effectuer tous les essais que l'on désire effectuer à ce stade, comme une analyse spectrographique, à mesure que ce liquide s'écoule en passant devant une fenêtre appropriée dans l'unité 38, puis le liquide revient vers le tube 42 et entre dans le récipient 1.

Des détails sur le mode opératoire des essais que l'on effectue dans l'unité d'essais 38 ne sont pas donnés dans la mesure où cette unité de mesure peut appartenir à n'importe quel type connu ; ces modes opératoires sont bien connus des experts en ce domaine et peuvent être librement choisis selon le genre particulier de matière que l'on soumet aux essais et selon les nécessités du mode opératoire d'essais.

De préférence, le filtre rotatif, comme représenté aux figures 1 et 2 des dessins annexés, ne comporte pas de pale ou de lame qui exercerait une action d'agitation sur le solvant contenu dans le récipient ; néanmoins, la rotation du filtre va, par une action de frottement sur le solvant, exercer une action suffisante pour provoquer la circulation de ce solvant autour du récipient d'une façon relativement exempte d'agitation et, par conséquent, ce solvant va traverser le panier 2 avec un écoulement relativement laminaire. De cette façon, on laisse tourner l'unité de filtre à une vitesse relativement élevée de rotation, par exemple à une vitesse de 400 tours/minute dans un cas typique. Cela évite que des particules ne s'attachent à l'élément de filtre 12, tout en ne troubant pas l'écoulement laminaire souhaitable du solvant à travers le panier 2.

On ne sait pas clairement si l'unité de filtre 12 demeure non bouchée par suite d'un genre quelconque de phénomène de couche limite ou si des particules, habituellement des particules de la matière résiduelle provenant du panier 2 mais parfois aussi des particules de matières inertes quand elles sont présentes, sont tout simplement projetées loin du filtre par la

force centrifuge due à la rotation de ce filtre. Néanmoins, quel que soit le phénomène mécanique particulier qui agit, il a été nettement observé que le filtre reste sensiblement propre pendant tout l'essai. Les exemples non limitatifs suivants donnent quelques détails à ce sujet.

Exemple 1

Dans un essai particulier, on utilise l'appareil décrit dans le présent mémoire pour analyser pendant une période de 200 minutes environ la vitesse de dissolution d'un comprimé anti-diabète à dissolution lente. L'élément de filtre reste non bouché pendant tout l'essai et, par suite, le débit d'écoulement du fluide à travers ce filtre reste non modifié pendant la totalité de l'étude. L'examen de la cellule à la fin de l'essai ne montre aucune accumulation de particules fines.

Exemple 2

A des fins comparatives, on effectue une autre expérience dans laquelle on étudie la vitesse de dissolution du même genre de comprimés dans des conditions identiques à celles de l'expérience mentionnée ci-dessus, à la seule exception qu'au lieu d'utiliser le filtre rotatif décrit ci-dessus, on filtre la dissolution à travers un tube à filtre en acier inoxydable (0,149 mm d'ouverture de mailles) comme décrit par Schroeter et Wagner, Journal of Pharmaceutical Science, Volume 51, pages 957 (1962). Dans ce cas, la toile de filtre est sensiblement bouchée en 20 minutes et le débit d'écoulement du fluide diminue pour passer d'une valeur initiale de 25 ml/minute à une vitesse de 2 ml seulement par minute. Puisque cela rend impossible de suivre la vitesse de dissolution pendant une plus longue période de temps, on arrête l'essai peu après.

Les vitesses comparatives de dissolution, dans le cas des deux essais, apparaissent à la figure 3 du dessin annexé. (Abscisses : 0 à 200 minutes ; ordonnées : 0 à 100 % de matière dissoute). La courbe A montre la vitesse de dissolution dans le cas de l'exemple 1 ci-dessus, et la courbe B montre la vitesse de dissolution dans le cas de l'exemple 2. La courbe B s'arrête à 40 minutes, car l'on a arrêté l'expérience à ce moment là.

Un autre avantage de l'appareil décrit ci-dessus est que, contrairement au cas où l'on utilise des pales dans le solvant (pales qui souvent fonctionnent très près ou même parfois au contact des comprimés que l'on examine) et contrairement à des unités d'essais où le panier porte-échantillon tourne lui-même, il n'y a dans le présent système aucune abrasion ni aucune autre détérioration mécanique de l'échantillon d'essai. Cela réduit à son minimum la quantité des particules de matières solides se trouvant libérées dans le solvant et cela réduit donc à son minimum la tendance au bouchage du filtre. Cela réduit également à son minimum la possibilité pour de petites particules, capables de traverser le filtre, d'être emportées vers le dispositif photométrique et de nuire à la précision des mesures ainsi effectuées.

La totalité de la description ci-dessus a été effectuée dans l'hypothèse que la matière passe continuellement dans le dispositif 38 de mesure et que l'on obtient ainsi un tracé continu de courbe ou de profil, comme représenté à la figure 3. Cela constitue l'un des avantages majeurs de l'appareil décrit dans le présent mémoire. Néanmoins, on appréciera également que, si on le désire, le dispositif 38 de mesure peut être remplacé par une vanne ou soupape appropriée par laquelle on peut retirer de temps à autre, selon les désirs, des échantillons du solvant contenant la matière, en vue d'une analyse effectuée sur des lots discontinus. En variante, et plus simplement, on peut retirer momentanément la tige 3 de l'orifice 3a pour permettre de prendre à la main, par exemple en utilisant une grande cuillère ou un système similaire (non représenté), un échantillon du liquide se trouvant dans le récipient 1. Cela est particulièrement utile lorsqu'on dissout une matière qui ne se prête pas facilement à une analyse spectrographique ou bien lorsque, pour d'autres raisons, on désire avoir des échantillons de quantités spécifiques et individuelles. L'appareil peut donc servir pour un échantillonnage en continu ou pour un échantillonnage par lots séparés.

L'appareil de la présente invention est particulièrement utile pour une simulation des conditions *in vivo* afin de permet-

tre la prévision des résultats *in vivo*, par exemple pour étudier le comportement d'un comprimé ou d'une autre substance dans le tube digestif humain ; des introductions de solvant frais peuvent maintenir la concentration du soluté bien inférieure à la saturation, par exemple à un état de chute, sans nécessiter une grande fourniture de solvant ni un grand récipient. A cette fin, on peut ne pas renvoyer dans le récipient 1 la solution prélevée de la conduite 37 et qui traverse l'analyseur 38 sous l'action d'une pompe 41, mais, au contraire, 10 on peut maintenir le niveau du liquide dans le récipient 1 en y introduisant du solvant frais provenant de n'importe quelle source commode (non représentée) par la conduite 42 à un débit quelconque voulu, et l'on peut noter selon les désirs, grâce à l'analyseur 38, la composition du liquide se trouvant dans la 15 conduite 37.

Plusieurs dispositifs selon la présente invention peuvent être disposés de façon adjacente avec, par exemple, une connexion à une source commune de liquide de réglage de température et avec la même vitesse de rotation du filtre. On établit de 20 préférence ce dernier état en utilisant un seul moteur 44 pour entraîner plusieurs aimants 46, chacun correspondant à un dispositif respectif, par exemple par l'intermédiaire d'une chaîne classique d'entraînement, etc. On peut désirer une telle utilisation du dispositif multiple dans des situations très diverses, 25 par exemple lorsqu'il s'agit de déterminer et de comparer des vitesses de dissolution de comprimés de la même substance, mais dans le cas de degrés différents de compactage.

Il va de soi que l'appareil particulier décrit ci-dessus n'a été choisi qu'à titre illustratif, mais non limitatif, et 30 que l'invention est susceptible d'autres variantes et d'autres applications entrant dans son cadre et dans son esprit.

REVENDICATIONS

1. Appareil de mesure de la vitesse de dissolution ou de la solubilité dans un solvant liquide, caractérisé en ce qu'il comprend un récipient pour contenir le solvant liquide ; un moyen pour maintenir un échantillon d'essai au contact de ce liquide ; un filtre creux rotatif et un moyen pour effectuer la rotation de ce filtre à une vitesse de rotation choisie, ce qui permet l'écoulement du liquide à travers le filtre vers l'intérieur de l'unité de filtre mais empêche des particules de rester sur la surface externe de ce filtre ; un moyen pour enlever le solvant, contenant du soluté, de l'intérieur de l'unité de filtre et pour convoyer ce solvant vers l'extérieur du récipient en vue des mesures et essais.
2. Appareil ou dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que le filtre a une forme cylindrique et tourne autour de son axe de symétrie.
3. Appareil selon la revendication 1, caractérisé en ce que le filtre est sensiblement cylindrique et tourne autour de son axe de symétrie et en ce que, sur toute la longueur de son axe, il présente des sections transversales sensiblement circulaires.
4. Appareil selon la revendication 1, caractérisé en ce que le moyen de support de l'échantillon est un panier perforé disposé dans le récipient en un point situé entre l'unité de filtre rotatif et la paroi du récipient.
5. Appareil selon la revendication 4, caractérisé en ce que le filtre est disposé dans le récipient en une position excentrée.
6. Appareil selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend un moyen d'analyse pour suivre continuellement et indiquer la teneur en soluté d'une solution traversant le dispositif d'analyse, et un moyen pour retirer le solvant du filtre cylindrique, conduire ce solvant vers et à travers le moyen d'analyse et faire revenir ce solvant dans le récipient.
7. Appareil selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend un dispositif du type valve ou soupape pour retenir

rer de ce moyen de retrait ou de prélèvement, en vue d'examen ou d'essai de lots discontinus, du solvant contenant la matière dissoute.

8. Appareil selon la revendication 6, caractérisé en ce que le moyen ou dispositif d'analyse est un spectrophomètre.

9. Appareil selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'unité de filtre comprend une tige de support dans laquelle se trouve un passage de retrait ; un filtre de forme généralement cylindrique et une partie centrale supportant le filtre, la partie centrale pouvant tourner par rapport à la tige et en s'appuyant sur elle, et des passages pour conduire le liquide du filtre vers le passage de retrait qui se trouve dans la tige de support.

10. Appareil selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'échantillon d'essai comprend au moins un corps solide.

11. Appareil selon la revendication 1, caractérisé en ce que le filtre a une section circulaire et il est supporté en vue d'une rotation autour de son axe de symétrie ; et en ce que le moyen pour effectuer la rotation comprend un moteur à vitesse variable, comprenant des vitesses auxquelles la rotation du filtre confère une agitation ménagée du liquide pour provoquer un écoulement laminaire, régulier et uniforme de ce liquide après son passage en regard de l'échantillon d'essai.

12. Appareil selon la revendication 1, caractérisé en ce que le moyen de retenue de l'échantillon d'essai est disposé de façon fixe dans le récipient et maintient cet échantillon sensiblement fixe par rapport au récipient.

13. Appareil selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend un moyen reliable à une source de solvant frais pour fournir du solvant frais au récipient, à un débit voulu correspondant au débit de retrait du moyen de retrait ; et en ce que l'on peut effectuer des essais *in vitro* pour simuler une activité d'échantillon *in vivo*.

14. Appareil selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend sur le récipient un couvercle comportant une ouverture ou un orifice ; en ce que le dispositif contenant un

échantillon d'essai comprend un disque dont la forme correspond à cette ouverture pour la fermer, un élément allongé pendant de ce disque et un réceptacle perforé pour l'échantillon d'essai, fixé à cet élément allongé et loin de ce disque, l'ouverture dans le couvercle ayant une dimension permettant le libre passage de l'élément allongé et du réceptacle porte-échantillon à travers l'orifice pour en permettre l'introduction dans le récipient et pour permettre au couvercle de supporter le disque.

15. Appareil selon la revendication 14, caractérisé en ce que les bords périphériques de l'ouverture du couvercle et du disque comportent des bords en biseau sur les surfaces respectivement supérieure et inférieure, qui sont opposés afin de permettre de disposer de façon axiale et radiale le disque sur le couvercle ; et en ce que ce dispositif comprend des moyens pour 15 fixer de façon ajustable l'axe de l'élément allongé au disque pour régler la hauteur de pénétration du support de l'échantillon d'essai dans le récipient.

16. Procédé pour amorcer des essais d'étude de solubilité et de vitesse de dissolution, caractérisé en ce qu'on remplit un récipient jusqu'à un niveau voulu à l'aide d'un liquide qui est ou comprend un solvant ; on immerge un filtre clos et creux dans ce liquide situé dans le récipient, de façon que le liquide entre dans le filtre, et l'on fait tourner le filtre par rapport au récipient ; on fait passer le liquide de l'intérieur du filtre dans un dispositif de type analyseur ; on renvoie le liquide, consistant en partie en solvant, dans le récipient ; et puis on insère dans ce récipient au contact du liquide et au voisinage du filtre rotatif, de façon sensiblement fixe par rapport à ce récipient, un échantillon d'essai à dissoudre dans le liquide, ce qui établit au moins les conditions majeures d'essai avant l'introduction de l'échantillon dans le liquide, l'introduction de l'échantillon dans le liquide amorçant l'essai ou l'étude par analyse.

72 40028

Pl: I-2

2160193

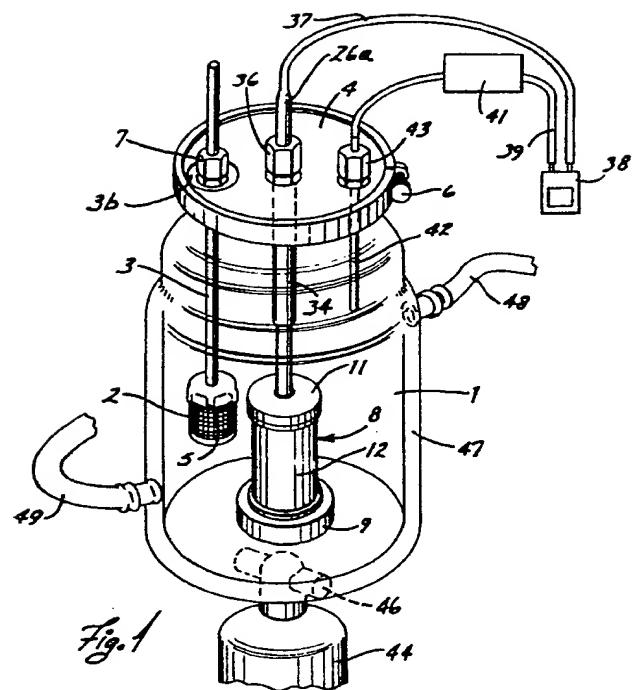


Fig. 1

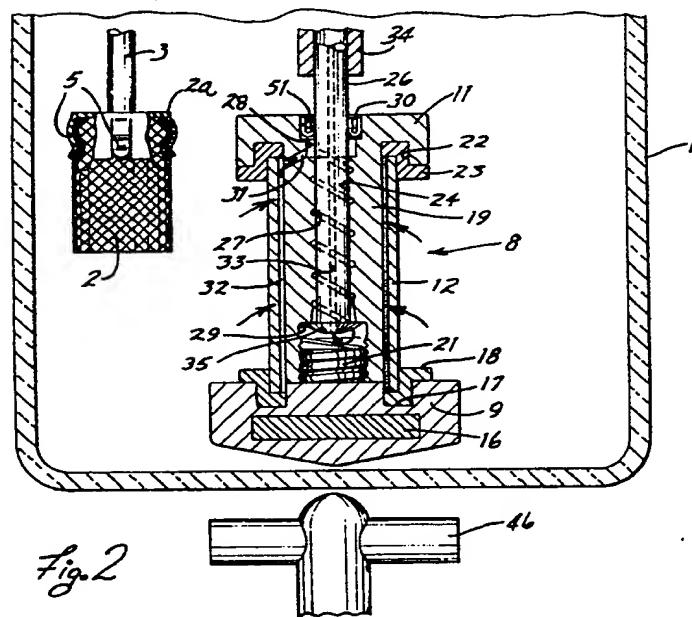


Fig. 2

72 40028

PL: II-2

2160193

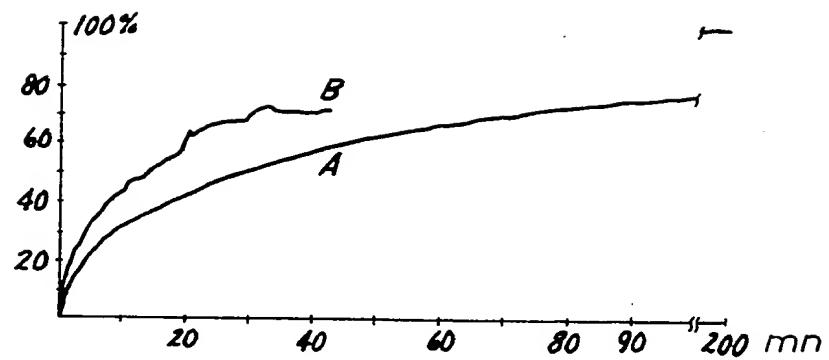


Fig. 3

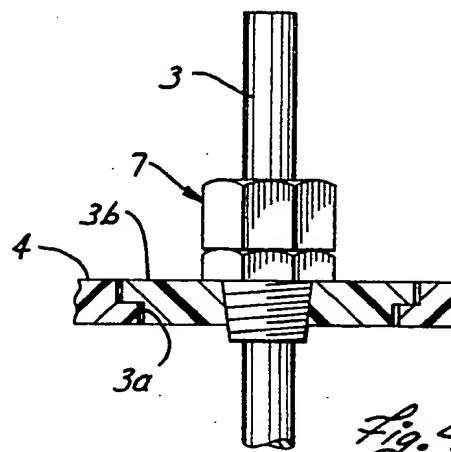


Fig. 4